

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 11 日 (11.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/020407 A1

(51) 国際特許分類: C07D 207/16, A61K 31/40, A61P  
3/04, 3/10, 13/08, 19/02, 19/10, 37/00, 43/00

都 豊島区 高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010828

(74) 代理人: 佐島 宗一, 外 (SATORI, Soichi et al.); 〒170-8633 東京都 豊島区 高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 27 日 (27.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-249821 2002 年 8 月 29 日 (29.08.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都 豊島区 高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福島 浩 (FUKUSHIMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都 豊島区 高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 平館 彰 (HIRATATE, Akira) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都 豊島区 高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 高橋 正人 (TAKAHASHI, Masato) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都 豊島区 高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 亀尾 一弥 (KAMEO, Kazuya) [JP/JP]; 〒170-8633 東京

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

WO 2004/020407 A1

(54) Title: BENZENESULFONATE OF 4-FLUORO-2-CYANOPYRROLIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 4-フルオロ-2-シアノピロリジン誘導体ベンゼンスルホン酸塩

(57) Abstract: (2S,4S)-2-cyano-4-fluoro-1-[(2-hydroxy-1,1-dimethyl)ethylamino]acetylpyrrolidine benzenesulfonate which shows an excellent DPPIV inhibitory activity and has properties required as a medicine, for example, a high stability. This compound can be easily obtained in the form of highly stable crystals having a uniform shape and has a high solid stability.

(57) 要約: 優れた DPPIV 阻害活性を示し、且つ安定性等の医薬品として必要な物性を兼ね備えた (2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン・ベンゼンスルホン酸塩。本発明は高純度且つ均一な結晶系としての取得が容易であり、優れた固体安定性を備えている。

## 明細書

## 4-フルオロ-2-シアノピロリジン誘導体ベンゼンスルホン酸塩

技術分野

本発明は、4-フルオロ-2-シアノピロリジン誘導体ベンゼンスルホン酸塩に関する。

背景技術

ジペプチジルペプチダーゼIV (DPPIV) はセリンプロテアーゼの一種であり、腎臓、肝臓など広く組織、血漿中に分布しており、さまざまな生理活性ペプチドの代謝に関与している。

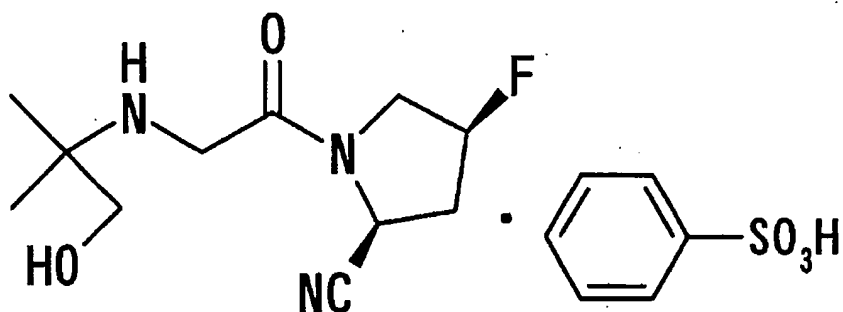
DPPIV 阻害化合物としては、(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン (WO02/38541) が知られている。しかし遊離体は固体安定性が悪く、該出願で示されている鉍酸との塩及び有機酸との塩化合物は、固体安定性、加湿下での安定性が悪く、また合成上の困難性を有する等の欠点があった。

本発明は、優れた DPPIV 阻害活性を示し、且つ安定性等の医薬品として必要な物性を兼ね備えた4-フルオロ-2-シアノピロリジン誘導体を提供する。

発明の開示

本発明者らは、上記目的を達成するべく4-フルオロ-2-シアノピロリジン誘導体に関して種々検討した結果、ベンゼンスルホン酸の塩にすることで好ましい安定な化合物が得られることを見だし、本発明を完成した。

すなわち本発明は、式[I]



で表される(2S, 4S)－2－シアノ－4－フルオロ－1－[(2－ヒドロキシ－1, 1－ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン・ベンゼンスルホン酸塩である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明のベンゼンスルホン酸塩は、WO02/38541 記載の方法により得られる(2S, 4S)－2－シアノ－4－フルオロ－1－[(2－ヒドロキシ－1, 1－ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジンを適当な溶媒に溶解し、ベンゼンスルホン酸またはその水和物を直接または溶解した状態で混合し、その後の析出物または貧溶媒を添加した際の析出物を目的物として濾取することにより得られる。本発明化合物は上記方法により、結晶性も優れ、他の塩化合物(例えばトシル酸塩)に比べ、均一な結晶形としての取得が容易である。また、通常医薬品製造時に用いる配合剤と混合した際の安定性についても、より安定した組成物が製造できた。

本発明化合物は、生体内でジペプチジルペプチダーゼIVを抑制することができ、よって、インスリン作用を亢進し糖代謝を改善することができ、また、ニューロペプチドYの代謝抑制、T細胞の活性化抑制、癌細胞の内皮への接着抑制、HIV ウィルスのリンパ球への進入防止に寄与することができる。

したがって、本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIVを阻害することで改善しうる疾患又は状態、例えば、糖尿病(特に2型)、免疫疾患、関節炎、肥満、骨粗しょう症、耐糖性損傷の状態、良性の前立腺肥大、皮膚病などを予防または治療するための上記医

薬を提供する。

免疫疾患のための医薬としては、組織移植における免疫抑制剤；例えば、炎症腸病、多発硬化症、慢性関節リウマチ (RA) の様な様々な自己免疫症でのサイトカイン放出抑制剤、T-細胞へのHIVの侵入防止による、AIDSの予防及び治療に有用な薬剤、転移防止、特に乳及び前立腺腫瘍の肺への転移を防止する薬剤などがあげられる。

本発明の医薬は、全身的又は局所的に経口又は直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮等の非経口投与することができる。

本発明の化合物を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物、及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。本発明の医薬は、本発明の化合物に薬学的に許容されるキャリアーを配合して製造することができる。具体的には、常用の賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、糖衣剤、pH 調整剤、溶解剤、又は水性若しくは非水性溶媒などを添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、などに調製する事ができる。

また、本発明化合物は、 $\alpha$ 、 $\beta$  若しくは  $\gamma$ -シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することができる。

本発明化合物の投与量は、疾患、症状、体重、年齢、性別、投与経路等により異なるが、成人に対し、経口投与の場合、好ましくは約1～約1000 mg / 人/日であり、より好ましくは約10～約200 mg / 人/日であり、これを1日1回又は数回に分けて投与することができる。

さらに参考例、実施例、試験例により本発明を説明する。

#### 参考例1

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン・塩酸塩の合成

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン(5.00g)のメタノール(75mL)懸濁液に、4M塩酸(酢酸エチル溶

液、6.17mL)を加えると透明な溶液になった。この溶液にジイソプロピルエーテル(300mL)を加えて攪拌し、析出した粉末を濾取して、無色粉末の表題化合物(5.47g)を得た。

融点:197-198°C

#### 参考例2

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン・メタンスルホン酸塩の合成

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン(0.15g)のメタノール(0.92mL)懸濁液に、メタンスルホン酸(0.042mL)のメタノール(0.08mL)溶液を加えると透明な溶液になった。この溶液を、ジイソプロピルエーテル(5mL)に攪拌しながら滴下した。析出した粉末を濾取して、無色粉末の表題化合物(0.20g)を得た。

融点:179-180°C

#### 実施例1

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン・ベンゼンスルホン酸塩の合成

(1) (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(0.54g)をテトラヒドロフラン(7.5mL)とエタノール(2.5mL)の混合溶媒に溶解し、氷冷下(2S, 4S)-1-ブロモアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン(0.71g)を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、無色固体として表題化合物(0.36g)を得た。更に濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(展開溶媒;クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=300:10:1)で精製し、表題化合物(0.22g)を得た。

(2) (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン・ベンゼンスルホン酸塩

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン(20g)をメタノール(300mL)に加熱溶解し、ベンゼンスルホン酸1水和物(15.2g)のメタノール(30mL)溶液を加えたところ粉末が析出した。この懸濁液にジイソプロピルエーテル(330mL)を加えた後、粉末を濾取して無色粉末の表題化合物(31.5g)を得た。

融点: 220-221°C

#### 試験例 1[加湿下での重量変化試験]

各検体 10.0mg をマイクロチューブ(直径 8mm、長さ 50mm)にはかりとり、水をはったデシケータの中に水に接しないように放置した。デシケータは、室温に放置した。経時的に状態観察と重量測定を行い、重量変化を百分率表示した。

#### <重量変化と状態変化>

【表1】

	1 日	2 日	3 日
参考例 1 の化合物	+ 4 4 % 潮解	—	—
参考例 2 の化合物	+ 2 8 %	+ 7 1 % 潮解	—
実施例 1 の化合物	± 0 %	± 0 %	± 0 % 外観変化なし

参考例1の塩酸塩と参考例2のメタンスルホン酸塩は吸湿して潮解したが、実施例1のベンゼンスルホン酸塩は重量変化せず潮解しなかった。

#### 試験例 2[固体安定性試験]

各検体約 1mg を精密に量り取り、加温条件(70°C)では遮光(アルミ箔)密栓、加温・加湿条件(40°C・75%RH)では遮光(アルミ箔)開栓のネジロ試験管に入れ保存した。薬物の

残存率測定は以下の手順で行った。所定の保存期間が終了した試験管に HPLC 移動相 10ml を加えて溶解後 HPLC で定量し、これを加温又は加温・加湿前の初期値と面積比較して薬物の残存率を算出した。

\*HPLC 条件

カラム: CAPCELL PAK UG120, 5  $\mu$ m,  $\phi$  4.6  $\times$  150mm (SHISEIDO)

カラム温度: 40°C

検出: 紫外吸光光度計 (検出波長: 210nm)

流速: 1.0ml/min

注入量: 10  $\mu$ l

移動相: 水/アセトニトリル/リン酸/SDS (700:300:1:2)

< 薬物の残存率 >

【表2】

	70°C、3日間	40°C、75%、1ヶ月間
参考例1の化合物	97.0%	92.6%
参考例2の化合物	95.5%	95.9%
実施例1の化合物	99.3%	99.6%

参考例1の塩酸塩と参考例2のメタンスルホン酸塩は、何れの条件でも薬物の残存率が97%以下であったが、実施例1のベンゼンスルホン酸塩は何れの条件でも99%以上であった。

試験例 3[添加剤との配合変化試験]

Serajuddin A.T.M.らの報告 (J.Pharm.Sci.,88,696-704,1999) に準じて行った。配合A (原薬 10mg、結晶セルロース 68mg、ステアリン酸マグネシウム 2mg) 又は配合B (原薬 10mg、乳糖 68mg、硬化油 2mg) の分量で、原薬と添加剤をねじ口試験管中に秤量後、ミックスローター (MIX-ROTAR VMR-5、井内盛栄堂) で1時間混合した。配合Aには何も添

加せず、配合Bには精製水 16  $\mu$ l を添加し、ボルテックスミキサー (TOUCH MIXER MT-31、ヤマト科学) で攪拌した。これを密栓・完全遮光状態で 65°C・1 週間保存して、保存後の含量を測定し、残存率を算出した。

含量は次に記す手順により求めた。保存後の試料に 50%メタノール 10ml を加え、分散および抽出のために超音波 (BRANSON 社の BRANSONIC 5200 を使用) を 30 分間照射した後、振とう機で 1 時間振とうし、この液を 50ml メスフラスコに移した。50%メタノールで洗い込みメスアップを行なった。ここに更に超音波を 30 分間照射した。本液を 0.45  $\mu$  m メンブランフィルターでろ過後 5ml 分取し、10ml のメスフラスコに 50%メタノールでメスアップしたものを試料溶液とし、HPLC で定量した。HPLC 条件は試験例2と同様である。

< 薬物の残存率 >

	配合A	配合B
参考例2の化合物	91.6%	74.5%
実施例1の化合物	99.1%	91.6%

配合 A の場合、参考例2のメタンスルホン酸塩では、薬物の残存率は 91.6% になってしまいが、実施例1のベンゼンスルホン酸塩ではほとんどその低下はみられなかった。また、メタンスルホン酸塩の残存率が 74.5% に低下してしまう配合 B の場合でも、ベンゼンスルホン酸塩は 90% 以上の残存率を示した。

実施例1の化合物は、医薬品製造時に用いる配合剤を加えても劣化が少なく、医薬品として安定した配合組成物を提供できることが確認された。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、高純度で均一な結晶形として取得が容易であり、高湿度条件下において優れた安定性を備えている。したがって、製造時における機械への粉体の付着、流動性の低下等が解消され、本化合物を含む医薬品の安定的供給を可能とする。また本化合物は、固体安定性にも優れていることから、外観の変化、結晶形の転移等についての問題はなく、医薬品としての製造時における過酷な条件下にも耐え、配合剤添加時の長期品質保持をも可能とする。



請求の範囲

1. (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン・ベンゼンスルホン酸塩。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10828

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/16, A61K31/40, A61P3/04, 3/10, 13/08, 19/02, 19/10, 37/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/16, A61K31/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/38541 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 May, 2002 (16.05.02), Full text & EP 1333025 A	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 October, 2003 (08.10.03)

Date of mailing of the international search report  
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> C07D207/16, A61K31/40, A61P3/04, 3/10, 13/08, 19/02, 19/10, 37/00, 43/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> C07D207/16, A61K31/40,		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/38541 A (大正製薬株式会社) 2002. 0 5. 16, 文献全体 & EP 1333025 A	1
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	08. 10. 03	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 4 P 8615 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**